ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE
Année 1950 N° 3

MISE AU POINT
sur la
TYROTHRICINE
en Pathologie Bovine

THÈSE
pour le
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(*Diplôme d'Etat*)
soutenue publiquement en janvier 1950
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse
par

Pierre NOËL
né le 6 mars 1926, à Paris

JURY
- Président : M. GADRAT, Professeur à la Faculté de Médecine
- Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire
- Assesseurs : M. BERTHELON, Professeur à l'Ecole Vétérinaire

VIGOT FRÈRES, Editeurs
23, rue de l'Ecole-de-Médecine
PARIS (VI°)
1950

MISE AU POINT SUR LA TYROTHRICINE EN PATHOLOGIE BOVINE

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeurs honoraires	MM. CUILLE.
	MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique. — Inspection des Viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGREGES

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIE.

ASSISTANTS

Physiologie	LABOUCHE.

COURS COMPLEMENTAIRE

Pisciculture et Maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE
Année 1950 N° 3

MISE AU POINT

sur la

TYROTHRICINE

en Pathologie Bovine

THÈSE

pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(*Diplôme d'Etat*)

soutenue publiquement en janvier 1950

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

par

Pierre NOËL

né le 6 mars 1926, à Paris

JURY
- Président : M. GADRAT, Professeur à la Faculté de Médecine
- Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire
- Assesseurs : M. BERTHELON, Professeur à l'Ecole Vétérinaire

---

VIGOT FRÈRES, Editeurs
23, rue de l'Ecole-de-Médecine
PARIS (VI^e^)
1950

A la mémoire de Lucien BREVOT

A MES PARENTS

à qui je dois tout.

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDÉ

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur GADRAT

de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Pour le grand honneur qu'il nous a fait
en acceptant la Présidence de notre Jury de Thèse,

Hommage respectueux.

A notre Jury de Thèse :

Monsieur le Professeur DARRASPEN,

Chevalier de la Légion d'Honneur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Dont la bienveillance égale l'érudition ;

Monsieur le Professeur BERTHELON,

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Avec l'expression de nos sentiments reconnaissants
pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée
au cours de nos études.

A TOUS MES MAITRES
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE
DE TOULOUSE

A Messieurs les Docteurs Vétérinaires :

Georges BRÉVOT, Pierre CORNEAU, Edouard GARCIN,
Roger HAEGELI, André MOUREU.

Introduction

« *La vie empêche la vie.* »
(PASTEUR.)

La TYROTHRICINE est la résultante de multiples travaux sur l'antagonisme bactérien, notion que PASTEUR fut le premier à défendre.

L'action inhibitrice d'une bactérie sur une autre bactérie est un phénomène universel; ces bactéries sont dites antagonistes. Parmi les antibiotiques bactériens extraits de ces antagonistes et dont le dernier en date est la POLYMYXINE de TETRAULT (1948), seule la TYROTHRICINE — découverte en 1939 par le Professeur DUBOS du Rockefeller Institute — ou son homologue, la GRAMICIDINE RUSSE, apporte à l'arsenal thérapeutique un appoint digne d'intérêt.

La TYROTHRICINE agit sur les germes gram-positifs et les anaérobies. Il est inutile d'écrire combien ces germes sont fréquents dans les inflammations suppuratives de nos animaux domestiques. Aussi la médecine et la chirurgie vétérinaires et, en particulier, la pathologie bovine, ne doivent pas l'ignorer. Il est indéniable en effet, vu les propriétés précises et le mode d'emploi bien limité de la TYROTHRICINE, que celle-ci ne peut être utilisée qu'avec fruit dans diverses pratiques chirurgicales et obstétricales.

La TYROTHRICINE a été préconisée dans le traitement de nombreuses affections et une littérature abondante traite de ses indications. Mais il semble que la pathologie humaine ait été par trop copiée sans égard aux réactions spécifiques des bovins; une mise au point des possibilités de la TYROTHRICINE sur cette espèce était nécessaire, ne perdant pas de vue le caractère économique de toute intervention sur la bête bovine.

Rappels sur la Tyrothricine

Parmi les bactéries du sol qui détruisent les microorganismes, DUBOS tira une bactérie sporulante particulièrement antagoniste des germes pathogènes banaux qu'il nomma Bacillus-Brevis (Tyrothrix Scaber pour d'autres). Il s'attacha à en extraire le produit bactéricide : la TYROTHRICINE.

Bien que la GRAMICIDINE S. (ou soviétique) ait une action antibiotique au moins égale, sinon supérieure à celle de la TYROTHRICINE puisque, en dehors de son pouvoir sur les germes gram-positifs, elle agirait sur certains germes gram-négatifs comme Paratyphique A. Proteus vulgaris (GAUSE-BRAZHNIKOVA), nous nous en tiendrons au produit extrait dans les laboratoires français, à savoir : La TYROTHRICINE. La connaissance succincte de ses propriétés et de sa toxicité permettra d'envisager les cas possibles d'une utilisation en pathologie bovine.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La TYROTHRICINE se présente sous la forme d'une poudre blanche, d'autant plus blanche que plus pure, soluble dans l'alcool et l'acétone et insoluble dans l'eau et les solvants habituels.

Dans le commerce, la TYROTHRICINE est présentée en solution alcoolique, stable pendant plusieurs mois à la température ordinaire, puisqu'elle n'est thermolabile qu'à la température de 120° agissant pendant une demi-heure.

La suspension aqueuse est possible avec les solutions alcooliques mais à la condition expresse que l'eau utilisée soit exempte de toute acidité, la présence d'un électrolyte amenant la précipitation du produit. L'équilibre physique de la suspension persiste 6 à 8 jours (BROCH).

A noter, enfin, qu'une filtration sur bougie de la solution alcoolique ou de la suspension aqueuse amène une diminution et même la disparition de l'activité par rétention des molécules à diamètre trop important : le principe actif ne dialyse pas. La complexité de la molécule de TYROTHRICINE, qui est de nature protéïque, et par suite son poids moléculaire élevé, expliquent aisément la difficulté d'une dialyse à travers les bougies ou les membranes organiques. La suspension colloïdale diffusera donc difficilement dans les tissus.

PROPRIETES ANTIBIOTIQUES

A la suite des multiples travaux de DUBOS, d'HERRELL et HEILMAN, de BROCH et d'autres, les propriétés antibiotiques de la TYROTHRICINE sont assez bien connues, tant *in vitro* qu'*in vivo*.

I. — ACTION DE LA TYROTHRICINE *IN VITRO*

CARACTÈRES

Dans toute action antibiotique, il convient de rechercher s'il s'agit d'arrêt de développement du germe : effet bactériostatique; s'il y a mort effective du germe : effet bactéricide; ou si les corps microbiens sont détruits : effet bactériolytique.

La TYROTHRICINE est bactériostatique et seuls les germes sporulants gram-positifs y sont sensibles (Travaux américains). Parmi eux, ce sont les streptocoques qui payent le plus lourd tribut à son action; quant aux bactéries gram-négatives, elle ne paraissent pas réagir, que le produit soit utilisé à très forte concentration ou que les corps microbiens soient en très petit nombre.

La TYROTHRICINE est bactéricide. Là encore, seules les coccies gram-positives sont atteintes et, pareillement, les plus sensibles sont les streptocoques.

La TYROTHRICINE est enfin bactériolytique. Contrairement à ce qu'on pourrait attendre, l'effet lytique n'est pas parallèle à l'action bactéricide; sans doute n'est-il que secondaire, par autolyse du corps microbien dont le métabolisme est alors nul, car il suffit de chauffer le germe lysable, c'est-à-dire détruire l'enzyme autolytique, pour qu'il n'y ait plus lyse (DUBOS). C'est ainsi que les Streptocoques ne sont pas lysés, même avec de très fortes concentrations, alors que les Staphylocoques sensibles et les germes sporulants gram-positifs se lysent facilement.

SENSIBILITÉ DES GERMES

Elle varie avec l'espèce et la souche. Parmi les coccies, les Streptocoques sont les plus sensibles; des concentrations de produit actif de l'ordre de 20 μ g., (soit 20 micro grammes = 0,020 mmg par cc.) inhibent leur croissance et les tuent. Les Staphylocoques sont beaucoup plus résistants : les actions bactériostatique et bactériolytique sont seules possibles et les taux de concentration active varient avec les souches (100 à 300 μ g. par cc.).

Récemment, un jour nouveau a été jeté sur l'action de la TYROTHRICINE par le Professeur PRÉVOT, de l'Institut PASTEUR. Il trouve les germes anaérobies inhibés par elle et à des doses voi-

sines de celles de la Pénicilline. Parmi eux, Clostridium septicum, sensible à 1 µ g. par cc., lui paraît parfait pour servir de test à son dosage biologique. De même seraient atteints *in vitro* à des concentrations très faibles, le Plectridium tetani, le Bacillus anthracis (Neiva), le Mycobacterium tuberculosis (Dubos, Courtade), ainsi que les associations fuso-spirillaires.

Variabilité de l'activité in vitro

L'action des suspensions vieilles de huit jours ne le cède pas sur celle des suspensions extemporanées; et qu'il s'agisse de germes fraîchement isolés, c'est-à-dire virulents, ou bien de germes avirulents de laboratoire, le pouvoir de la Tyrothricine ne varie pas.

D'autre part, et contrairement à la Penicilline, la Tyrothricine agit proportionnellement à son taux de concentration. Son action croît encore avec la température, jusqu'à 37°, température optima où elle est très stable alors que la Penicilline s'y détitre rapidement.

Un autre point est encore important à envisager : le sang, le sérum, les extraits de tissu inhibent et même neutralisent la Tyrothricine (Hotchkiss). Cette inhibition paraît causée par la précipitation du produit actif en présence des électrolytes contenus dans ces milieux.

II. — ACTION DE LA TYROTHRICINE *IN VIVO*

Dubos, devant les propriétés reconnues à son produit *in vitro*, crut posséder un antibiotique utilisable, comme la Penicilline, dans le traitement général des infections à germes gram-positifs. Mais la Tyrothricine se révèla vite toxique dans l'organisme et son champ d'action *in vivo* en fut aussitôt limité.

Toxicité

Si l'action de la Tyrothricine est pratiquement nulle sur les éléments cellulaires des tissus comme l'ont montré de nombreux travaux, il n'en est pas de même de son action sur le sang.

Herrell et Heilman, au cours de leur étude de l'antibiotique sur les germes cultivés sur tissu, observèrent l'hémolyse d'hématies avec une très faible quantité de produit. Leur attention attirée par l'effet hémolytique, ces deux auteurs montrèrent qu'une concentration de 0,01 mg. de Tyrothricine par cc. suffit à provoquer, à 37° et en une heure, l'hémolyse de globules de lapin en suspension à 1 %, et celle de 0,001 mmg. par cc., pour l'obtenir en 24 heures. Aussi, actuellement, la Tyrothricine ne peut être utilisée par voie intraveineuse aux doses thérapeutiques.

Activité in vivo

Les travaux successifs portent à la fois sur les lieux d'utilisation et sur les germes atteints. Ils s'étendent à tous les appareils en dehors de la voie parentérale.

Seules les premières observations qui ont ouvert la voie aux essais d'application clinique doivent être relatées.

C'est ainsi que Rammelkamp et Weistein montrèrent que la Tyrothricine perd toute activité quand elle est ingérée; en effet, le lactobacillus acidophilus, qui est détruit avec une certaine dose *in vitro*, n'est aucunement atteint avec des doses bien supérieures administrées per os. Sans doute, le milieu intestinal détruit-il le produit actif.

De même, Rammelkamp a pu stériliser des arthrites streptococciques du genou chez le lapin, alors que les arthrites staphylococciques exigeaient des doses irritantes.

Rammelkamp utilisa encore la Tyrothricine dans des cas de pleurésies expérimentales à Streptocoque hémolytique sur le lapin. L'infection était stérilisée si l'injection était faite rapidement. Pour les pleurésies à Staphylocoque, les doses à injecter sont trop importantes et une irritation pleurale se produit.

Enfin, une infection expérimentale de la cornée du lapin par Pneumocoque a été enrayée par application de Tyrothricine. Celle-ci doit être très précoce car le produit actif diffuse mal dans la cornée et n'atteint bientôt plus les germes.

De toutes ces expériences, il faut donc conclure que l'activité *in vivo* est parallèle à l'action *in vitro* en ce qui concerne la sensibilité et la spécificité des germes atteints, mais qu'elle est grandement diminuée par la toxicité et le pouvoir irritant du produit sur l'organisme.

III. — MODE D'ACTION DE LA TYROTHRICINE

Son étude rapide met en évidence une propriété essentielle de l'antibiote. Dans une première hypothèse, la Tyrothricine bloquerait l'équipement enzymatique respiratoire de la cellule. Mais Herrell et Heilman essayèrent de mettre en évidence un mécanisme physique de l'action antibiotique, car ils avaient remarqué une diminution de tension superficielle des solutions aqueuses par la Tyrothricine. Cet effet n'est pas lié à l'action antibiotique.

Quoi qu'il en soit, la TYROTHRICINE apparaît comme un corps mouillant à la façon de certains détergents synthétiques, eux-mêmes antibactériens, grâce au pouvoir hypotensif qui facilite la désinfection chimique : autrement dit, la TYROTHRICINE agit comme un antiseptique de contact.

Dans le cas de la TYROTHRICINE, l'effet tensio-actif concentre la substance antibiotique sur la face centrifuge de la membrane cellulaire et lui donne ainsi pouvoir plus rapide et plus énergique. Cette tensio-activité expliquerait bien l'effet hémolytique de la TYROTHRICINE (HOBER) : sur la phase non aqueuse, en l'occurrence l'hématie, se fixent les pôles hydrophobes centripètes de la TYROTHRICINE, et sur les pôles hydrophiles centrifuges se plaque une pellicule d'eau. Il y a hydratation continue du globule rouge par osmose jusqu'à l'éclatement, c'est-à-dire l'hémolyse.

Actuellement, pour DUBOS et HOTCHKISS, c'est la substance hypotensive, la TYROCIDINE, déjà poison général cytoplasmique irréversible, qui favoriserait par sa tensio-activité le blocage de certains métabolismes comme la déshydrogénation à l'actif de l'autre constituant, la GRAMICIDINE.

IV. — CONCLUSION SUR SON INTERET THERAPEUTIQUE

Par son pouvoir mouillant, il apparaît donc que la TYROTHRICINE est un antiseptique de contact à utiliser en surface. De plus, par sa difficulté de dialyse et son effet hémolytique, par son incompatibilité avec les électrolytes qui réduisent les actions bactériostatique et bactéricide déjà limitées par la sensibilité des germes, la TYROTHRICINE ne pourra servir qu'à la stérilisation de la paroi cutanée et des cavités naturelles ou séreuses; encore faut-il exclure la voie entérale.

Mais l'intensité de cette stérilisation superficielle est proportionnelle à la quantité de produit actif appliqué; elle ne se modifie pas avec la virulence du germe. De même, la TYROTHRICINE est stable à 37°, température optima à son activité antibiotique. Il semble donc que ce soit vraiment un antiseptique de choix pour les cavités naturelles et les surfaces cutanées. D'ailleurs, la TYROTHRICINE l'emporte sur la PÉNICILLINE dans ces applications, puisque celle-ci se détruit rapidement à 37° et qu'elle est détruite à l'air par la Pénicillinase.

La TYROTHRICINE n'est pas une rivale de la PÉNICILLINE, dont l'usage comme antibiotique général est bien connu; elle semble plutôt son complément comme antibiotique local.

Mode d'emploi de la Tyrothricine

L'emploi de la TYROTHRICINE est conditionné, comme il a été dit plus haut, par trois facteurs déterminants : la diffusibilité du produit, sa précipitation par les électrolytes, et la sensibilité des germes. Toute application de TYROTHRICINE, pour qu'elle agisse d'une manière optimum et sans crainte de troubles, devra donc obéir à quelques règles importantes, prenant origines dans ces trois facteurs et concernant la voie d'administration, la préparation à utiliser, la posologie.

VOIE D'ADMINISTRATION

Hémolyse et difficulté de diffusibilité les discriminent facilement.

Il convient d'éliminer tout d'abord la voie intraveineuse qui amène rapidement la mort par hémolyse. Pour preuve, retenons simplement les expériences de MOLITOR et ROBINSON sur des chiens indemnes : avec une injection de 2 mmg. de TYROTHRICINE par kilogramme chaque jour et par voie intraveineuse, la mort est observée, suivant les sujets, du deuxième au huitième jour, après inappétence, amaigrissement, hypersécrétion salivaire, gastro-entérite hémorragique et surtout chute du nombre des hématies. L'hémolyse est confirmée à la nécropsie, par la nécrose hépatique et diverses hémorragies parenchymateuses. De même la voie intra-rachidienne, expérimentée par CANTET, est inutilisable par les troubles psycho-moteurs qui font suite à l'injection du produit : incoordination motrice, prostration, inappétence, inégalité de la température périphérique.

En ce qui concerne l'absorption de TYROTHRICINE per os, on a vu qu'elle n'était pas toxique, mais pas suivie d'effet, par destruction vraisemblable du produit dans le tractus intestinal. BROCH a pu en administrer jusqu'à 1.000 mmg. par kilogramme à une souris.

La voie intrapéritonéale, les voies intrapleurale et intra-synoviale sont possibles, mais il est des doses maxima à ne pas dépasser sous peine d'intoxication. Elles sont d'autre part douloureuses. ROBINSON et MOLITOR ont eu 50 % de mortalité chez les souris

avec la dose de 20 mmg. par kg. et par voie intrapéritonéale : celles-ci restaient immobiles, présentaient de l'hypothermie et mouraient par collapsus respiratoire. Mais des doses inférieures suffirent à stériliser le péritoine. Des cliniciens français ont pu injecter la TYROTHRICINE dans la cavité pleurale du cheval et obtenir la stérilisation sans intoxication. On a déjà lu la relation du traitement d'une arthrite du genou chez le lapin par RAMMELKAMP. Ces voies sont donc possibles mais elles semblent douloureuses et susceptibles d'amener des intoxications.

Les voies intradermique et intramusculaire ne peuvent être utilisées, car l'injection de produit fait corps étranger, sa résorption étant très lente, et des abcès apparaissant bientôt.

C'est donc l'application locale qui paraît la plus digne d'intérêt. Aucune irritation n'est observée sur une peau saine, même avec des doses considérables, ou sur une peau irritée, traumatisée. Les plaies semblent ne tirer que profit de cette application puisque les polynucléaires apparaissent alors particulièrement actifs sous le microscope : la TYROTHRICINE stimule l'épithélisation des plaies, leur comblement, donc leur cicatrisation. Quant aux muqueuses, elles ont une sensibilité variable mais notable, car une dose de 0,5 mmg. par cc. amène irritation et inflammation, sans doute par pénétration du produit dans les vaisseaux sous-muqueux.

Il faut donc retenir comme voies possibles : l'application locale en premier lieu, la voie intra-séreuse secondairement.

PREPARATIONS UTILISEES

Les formes pharmacologiques devront s'accorder avec les possibilités d'intoxication et les voies d'administration d'une part, avec la précipitation par les électrolytes d'autre part.

La TYROTHRICINE est livrée dans le commerce en solution alcoolique dite « Solution mère » à titre variable de 15 à 50 mmg. de produit actif par cc. d'alcool à 95°. Cette formule permet des pansements stériles secs, après évaporation, ou des badigeonnages cutanés. Mais cette concentration est importante et souvent il est nécessaire de diluer la solution mère dans l'alcool à 70° jusqu'au titrage habituel de 1 à 10 mmg. par cc. afin d'éviter les irritations médicamenteuses.

Les suspensions aqueuses de solution alcoolique sont plus souvent utilisées. Ce sont l'eau distillée neutre ou l'eau glucosée qui seront prises comme phase aqueuse, pour éviter toute précipitation par électrolyte dissous. Ces préparations sont homogènes, stables à la température ordinaire et gardent leurs propriétés intactes pendant quelques huit jours. La préparation extemporanée

est commode pour le praticien qui l'utilisera dans tout lavage, irrigation, pansement humide; elle se fait suivant l'indication suivante : mélanger lentement la solution alcoolique dans l'eau distillée en agitant constamment suivant les proportions ci-après :

	Suspension à 0 mmg. 5/cc.		Suspension à 0 mmg. 3/cc.	
Solution mère à 25 mmg./cc.	1		1	
Solution mère à 20 mmg./cc.		1		1
Eau distillée	50	40	80	65

La suspension huileuse se fait aussi extemporanément en agitant des doses semblables de solution mère avec l'huile de paraffine en proportions comparables. L'émulsion est stabilisée par adjonction de naphtène ou lauryl sulfonate de sodium.

Sont encore utilisées les préparations sèches, obtenues par évaporation du mélange homogène formé par 20 cc. de solution mère et 100 g. d'acide borique sec pulvérisé. Elles conviennent aux pulvérisations dans les voies génitales postérieures.

Enfin, les pommades à la Tyrothricine retiennent l'attention des thérapeutes qui cherchent à prolonger le contact du produit avec le foyer d'infection. Or les excipients gras ordinaires font précipiter la Tyrothricine qui perd alors toute efficacité. Actuellement un excipient hydrosoluble basique combiné au propylène glycol est préconisé.

La préparation habituelle sera donc la suspension aqueuse. Dans certains cas seront retenues la poudre et la suspension huileuse, mais toutes seront préparées extemporanément puisque la Tyrothricine n'est indéfiniment stable qu'en solution alcoolique. Seule la pommade spécialement préparée dans le commerce sera utilisée immédiatement.

POSOLOGIE GENERALE

Les formes usuelles de la Tyrothricine étant connues, il est encore nécessaire, pour les préparer, de déterminer le titrage adéquat aux applications.

Il faut se rappeler tout d'abord que le pouvoir de poids égaux de Tyrothricine reste identique, quelle que soit la souche ou la virulence du germe envisagé; ainsi donc la Tyrothricine sera dosée par une unité de poids, le milligramme, dosage très simple par conséquent.

De plus, suivant la sensibilité des germes en cause et suivant la susceptibilité de la voie d'administration empruntée, le titre variera dans des proportions assez vastes : de 0 mmg. 01 à 50 mmg. par cc.

Dans l'ensemble, on aura intérêt à utiliser une suspension aqueuse ou huileuse à 0 mmg. 5 par cc., concentration qui s'est montrée relativement active pour une faible action irritante.

Mais des souches de germes résistant à la TYROTHRICINE sont apparues au cours des traitements, en particulier avec les Staphylocoques. Il sera donc intéressant, dans les Staphylococcies surtout, d'agir vigoureusement et rapidement, comme il se doit pour tout antibiote.

Il ne faut pas oublier non plus qu'il est des sérosités sur les plaies, dont certaines, acides, tendent à précipiter le produit. Leur simple élimination mécanique amène d'ailleurs celle du produit : aussi faut-il multiplier par cent et plus les quantités reconnues nécessaires *in vitro* (WEINSTEIN et RAMMELKAMP).

Ces règles d'utilisation rationnelle de la TYROTHRICINE devront guider les recherches de la formule adéquate à chaque application clinique.

Indications générales en Pathologie bovine

De nombreux travaux américains, publiés très tôt après la découverte de la TYROTHRICINE, prouvent quels espoirs furent fondés sur l'utilisation de cet antibiote en pathologie bovine. Ils intéressent particulièrement, uniquement même, les mammites de la vache laitière. Ces études, circonscrites à la pathologie de la mamelle, dont l'importance économique n'est pas niable, se devaient d'être étendues à toutes les voies d'administration possibles et aux affections économiquement curables par ce produit.

Tout d'abord, les résultats ne peuvent être satisfaisants qu'autant qu'il s'agit de germes gram-positifs ou d'anaérobies, et que le contact prolongé entre agents infectieux et produit actif n'est pas entravé par l'interposition d'une couche purulente ou mortifiée trop imperméable.

Il faut noter aussi que le pouvoir bactériostatique de la TYROTHRICINE est inhibé par les germes gram-négatifs, grâce à l'action de substances sécrétées par eux : il se peut ainsi que le résultat soit médiocre ou nul sur les germes gram-positifs, lors d'infection mixte à virus gram-positifs et gram-négatifs. L'analyse bactériologique sommaire des sécrétions purulentes paraît donc obligatoire avant d'entreprendre un traitement rationnel à la TYROTHRICINE.

Les applications générales de la TYROTHRICINE comme antiseptique externe sont du ressort de la pathologie générale, et les bovins ne font pas exception en matière de thérapeutique des plaies. Donneront donc lieu à l'utilisation de l'antibiote, les plaies ou suppurations cutanées et les suppurations osseuses.

Certaine affection cutanée parasitaire et plusieurs affections de l'œil sont encore justiciables du traitement par la TYROTHRICINE. Les affections des premières voies respiratoires sont volontairement négligées du fait de leur bénignité et de la difficulté d'application du produit *in situ*.

Seules les applications muqueuses ou intra-séreuses, par suite du pouvoir résorbant plus ou moins grand de ces tissus chez la vache, présentent des caractères particuliers à mettre en évidence. L'étude des réactions de l'organisme bovin à ces dernières applications permettra de préconiser ou de déconseiller son emploi dans les diverses affections correspondantes.

SUSCEPTIBILITE DE LA VACHE A LA TYROTHRICINE

Elle est en rapport direct avec l'importance de la résorption des tissus qui se trouvent en contact avec le produit.

Pour la peau, la résorption est pratiquement nulle; lorsqu'elle est lésée, sa résorption varie avec la profondeur de la plaie. Mais la TYROTHRICINE est toujours bien acceptée si la solution de continuité n'est pas trop profonde, si les vaisseaux n'ont pas été trop délabrés.

Nous avons injecté des doses croissantes de TYROTHRICINE en suspension aqueuse. Successivement la mamelle, l'utérus, le vagin, la vessie d'une vache saine, reçurent ce traitement. De ces épreuves, il ressort que la TYROTHRICINE est résorbée dans des proportions variables par les épithéliums et qu'il en résulte des troubles d'intoxication d'intensité proportionnelle : nous les verrons à l'occasion des articles suivants.

De plus la TYROTHRICINE possède une action irritante nette sur les parenchymes avec lesquels elle est en contact; une inflammation naît très rapidement avec tuméfaction et douleur.

Il y aura donc intérêt à n'utiliser la TYROTHRICINE dans les cavités naturelles que lors d'inflammation chronique peu évoluée où la thérapeutique générale antiinfectieuse ne sera guère active par suite de la sclérose des épithéliums gênant son action. En effet, l'inflammation notée à la suite de l'application du produit conduit à penser que la TYROTHRICINE tend à accroître, par irritation locale, l'évolution fibreuse des tissus, et par suite, à produire des délabrements tissulaires plus graves que les troubles amenés par l'infection seule.

Ses possibilités en Pathologie externe

(1-6-12-14-15-18-27)*

Les résultats plus que satisfaisants obtenus en U. R. S. S. par l'usage généralisé de la GRAMICIDINE dans la désinfection des blessures de guerre, ainsi que les multiples travaux américains en chirurgie humaine, ont incité les chirurgiens vétérinaires à employer la TYROTHRICINE pour obtenir l'antisepsie des plaies opératoires et accidentelles, si souvent souillées du fait même du mode de vie de nos animaux.

Les indications précisées en chirurgie humaine se superposent aux indications possibles en pathologie vétérinaire, puisque le tissu cutané des Bovins n'est pas plus sensible à la TYROTHRICINE que la peau de l'homme. Par suite, cet antibiote pourra s'employer comme antiseptique externe, antiseptique hors de pair pour les infections à germes gram-positifs, puisqu'il allie le pouvoir bactériostatique à l'action bactéricide.

Le facteur bactériologique est aussi en faveur d'une thérapeutique des plaies par la TYROTHRICINE car les germes rencontrés sur les plaies cutanées sont le plus souvent ces coccies banales gram-positives qui sont relativement très sensibles à son action :

— Staphylocoques d'animaux, 100 à 400 µg./cc. (Laboratoire vétérinaire de l'Armée).

— Staphylococcus aureus, 35 µg. à 300 µ g./cc. (RAMMELKAMP).

— Streptocoque, 20 µ/cc. en moyenne.

— Corynebacterium pyogènes, 600 µg./cc. en 3 heures (NEIVA).

Si les germes anaérobies viennent à proliférer dans les bas-fonds des plaies, la TYROTHRICINE reste indiquée puisque, d'après le professeur PREVOT, de l'Institut PASTEUR, ces germes sont inhibés avec des taux de produit particulièrement faibles :

— Clostridium butyricum	9 à 10 µg./cc.
— septicum	1 µg./cc.
— œdematiens.	1 µg./cc.
— histolyticum	1 µg./cc.
— chauvaei	1 µg./cc.

Le rôle de la TYROTHRICINE dans le traitement des plaies est

* — Les numéros portés en tête des chapitres correspondent aux ouvrages consultés et figurant à la Bibliographie.

encore accru par son pouvoir d'accélération du processus cicatriciel : comme RANKIN et GAUSE l'ont signalé, la TYROTHRICINE stimule la vitalité cellulaire et hâte ainsi la régénération des pertes de substance pour bourgeonnement précoce, sans gêner pour autant l'épithélisation.

Après avoir stérilisé la plaie, la TYROTHRICINE en accélère la cicatrisation.

La forme la mieux adaptée à l'usage externe est certainement la suspension aqueuse titrée à 0,5 mmg. par cc., titre en accord avec les doses nécessaires à l'inhibition des germes précédemment cités et qui n'amène aucune irritation. Pour les plaies superficielles, seront utilisés les pansements humectés de suspension, alors que l'irrigation et les tamponnements serviront pour les plaies profondes et anfractueuses.

Avant l'utilisation du produit, il semble nécessaire de faire un examen bactériologique rapide du pus, (une coloration au gram suffit) car s'il y a association de germes gram-positifs et négatifs, la TYROTHRICINE sera inhibée par la sécrétion des germes gram-négatifs et n'amènera qu'une irritation supplémentaire et douloureuse. Il y aura intérêt ensuite à débarrasser les plaies de toute souillure ou tissu mortifié pour faciliter le contact germe-médicament. Si la suppuration est abondante, il faudra renouveler fréquemment les applications afin de maintenir *in situ* une dose suffisante de TYROTHRICINE dont l'élimination avec la sécrétion purulente est rapide. Enfin, la stérilisation devra être précoce, sinon certains germes, en particulier les Staphylocoques, pourraient acquérir une résistance vis-à-vis de la TYROTHRICINE et constituer des souches réfractaires à son action.

SUPPURATIONS DES TISSUS MOUS

Dans les suppurations des tissus mous et dans les blessures infectées, la TYROTHRICINE sera l'antiseptique de choix. Toute plaie infectée ou susceptible de l'être, les fistules après débridements, les abcès ponctionnés et vidés, les ulcères, pourront recevoir une application de produit. La stérilisation et la régénération cellulaire rapide sont les gages d'une amélioration précoce.

SOINS OPERATOIRES

Ces dernières décades, l'antisepsie opératoire était fort critiquée; les substances utilisées (alcool, sublimé, formol, etc...) agissant le plus souvent par coagulation des albumines.

Les albumines des microorganismes sont bien touchées, mais aussi celles des cellules de l'organisme, ce qui amène, par défaut de vitalité, un retard à la cicatrisation.

Cet écueil est désormais évité avec la TYROTHRICINE, sinon dans toute opération, du moins dans celles qui se soldent obligatoirement par des souillures du champ opératoire, comme les Gastrotomies, les Périnéorraphies, les Vulvoplasties, les Œsophagotomies, les Ablations d'onglon, etc...., où il semble que l'usage de la TYROTHRICINE soit rationnel.

A l'occasion — fort rare chez le bœuf — la prise d'une greffe tissulaire sera facilitée par la TYROTHRICINE qui apportera, là encore, stérilisation et multiplication cellulaire rapide.

SUPPURATIONS OSSEUSES

S'il s'agit du bacille de la nécrose sur lequel la TYROTHRICINE agit peu, si les fistules ne sont pas spacieuses ou si les éléments mortifiés sont trop abondants et ne laissent pas le produit venir en contact avec les germes, il est douteux que la TYROTHRICINE amène une amélioration. L'injection est d'ailleurs douloureuse car il y a irritation importante des différents tissus traversés ou de l'os lui-même, qui est fortement hyperémié puisqu'à la phase d'ostéite raréfiante.

Nous avons obtenu cependant dans le Service de Pathologie du Bétail de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, la stérilisation d'une sinusite frontale suppurée consécutive à l'ablation d'une corne.

BŒUF GASCON, 7 ans

A la suite de l'amputation des cornes, la corne droite s'est infectée et le cornillon a été amputé.

L'infection progressant, il en résulte une sinusite frontale avec jetage unilatéral à odeur nécrotique.

21 MAI. — Trépanation à la base du cornillon, désinfection. Pansement.

22 MAI. — Fièvre : hyperthermie 40°. Mise en évidence du Bacille de BANG et SCHMOLL. Trépanation des deux sinus frontaux, supérieur et inférieur. Lavage à l'eau oxygénée diluée, puis injection de TYROTHRICINE en suspension aqueuse titrée à 0 mmg. 5 par cc. Pansement obturateur.

23-24 MAI. — Etat stationnaire. L'animal n'accuse pas de douleur intense.

25 MAI. — A nouveau, drainage à l'eau oxygénée diluée et injection de la suspension de TYROTHRICINE. Le cornillon est mis à découvert.

26-27 MAI. — Détersion du cornillon avec une solution de Permanganate de Potassium à 1/2000.

28 MAI. — Tarissement de la suppuration. L'animal quitte le service.

CONCLUSION. — La guérison ne peut être absolument rapportée à la TYROTHRICINE puisque des oxydants ont été employés. La TYROTHRICINE semble avoir agi sur les germes secondaires et aidé ainsi fortement à la stérilisation.

BRULURES

FRANK et VIGUE, à l'exemple de la pathologie humaine, préconisent la TYROTHRICINE dans le traitement des brûlures du deuxième et du troisième degré pour son action antibiotique et cytocinétique. La période de cicatrisation est fort réduite et les cicatrices obtenues peu visibles.

En conclusion : L'indolence presque absolue de l'application cutanée et la stabilité physique et antibiotique du produit, la stimulation du métabolisme cellulaire, permettent d'affirmer que la TYROTHRICINE est un antiseptique externe de premier ordre.

Ses possibilités en Dermatologie

En dehors des infections de la peau, abcès et phlegmons, seule la Teigne requiert l'application de TYROTHRICINE.

GATE et COUDERT, de Lyon, ont attiré l'attention des vétérinaires sur l'action de la TYROTHRICINE vis-à-vis des spores des teignes. Ils ont traité avec succès des cas de Teigne tonsurante, d'origine bovine, chez l'enfant, dûe à Trichophyton ochraceum et T. album. Expérimentant sur le cobaye avec Microsporum audouini et Trichophyton violaceum, ils ont obtenu l'inhibition de l'infestation expérimentale par l'application de TYROTHRICINE en suspension aqueuse titrée à 1 mmg. par cc. Celle-ci était renouvelée trois fois par semaine et prescrite dès le troisième jour après l'inoculation.

La TYROTHRICINE n'agit pas sur le mycélium mais exerce une influence inhibitrice sur la germination des spores qui avortent. La vie du mycélium étant courte, il y a bientôt arrêt de la sporogénèse et guérison des lésions.

Lors d'infection par la Teigne, il suffira donc de toucher les régions dépilées, en insistant sur leur périphérie, avec une suspension aqueuse titrée à 1 mmg. par cc. ou avec une pommade spéciale à la TYROTHRICINE. L'application devra être renouvelée tous les deux jours et bientôt la Teigne disparaîtra par extinction des souches.

Ses possibilités en Ophtalmologie

(6-19-31)

STREICHER et HEALTH ont préconisé chez l'homme l'emploi de la TYROTHRICINE dans les infections oculaires superficielles à germes gram-positifs.

La TYROTHRICINE instillée sur l'œil sain d'une vache aux taux de 0,3 mmg. et 0,5 mmg. par cc. en suspension aqueuse, n'amène aucune irritation locale; par suite, il ne paraît pas y avoir de contre-indication à son application.

La suspension aqueuse de TYROTHRICINE à 0 mmg. 3 par cc. pourra être instillée 5 à 6 fois par jour lors de Conjonctivite aiguë, accompagnée de Blépharite, et surtout lors de blessures de la cornée par corps étrangers, d'ulcères cornéens. La pommade à la TYROTHRICINE serait peut-être d'un emploi plus commode. Mais lors de Kératite ou d'infection plus profonde du globe oculaire, il sera inutile de tenter le traitement à la TYROTHRICINE, car les molécules de l'antibiote, de diamètre trop important, ne diffusent pas à travers la cornée.

Autrement dit, là encore, la TYROTHRICINE servira comme antiseptique externe et aidera à la cicatrisation, au comblement de l'ulcère.

CANTET, dans sa thèse de doctorat vétérinaire, rapporte deux observations où la TYROTHRICINE en instillation à la concentration de 0,6 mmg. par cc. eut raison de deux cas de Kératite infectieuse, respectivement annihilée en six jours et en trois jours, sans noter d'inflammation médicamenteuse.

Ses possibilités dans le traitement des Arthrites

(7)

Expérimentant chez le lapin, RAMMELKAMP réussit à stériliser une arthrite streptococcique du genou avec la TYROTHRICINE. En 1947, CARNUS, LHOURNEAU et COURTADE présentaient un rapport à l'Académie Vétérinaire tendant à l'utilisation de l'association TYROTHRICINE-PÉNICILLINE dans le traitement des arthrites suppurées : la base de leur travail était une observation clinique d'arthrite traumatique suppurée métatarso-phalangienne chez le cheval.

A l'exemple de cette indication, nous avons vérifié l'inocuité d'une injection intraarticulaire de TYROTHRICINE en suspension aqueuse à 0 mmg. 5 par cc. dans l'articulation du grasset d'une vache, après ponction aseptique d'une certaine quantité de synovie. Les réactions locales et générales obtenues permettent de rejeter ce traitement.

De concert avec une irritation articulaire intense, caractérisée par la tuméfaction périphérique et une forte douleur avec lancinations, par une répugnance à tout mouvement de l'articulation interdisant l'appui, apparurent des signes généraux d'intoxication. La TYROTHRICINE est donc irritante : elle enflamme les tissus périarticulaires et amène tuméfaction et douleur. Elle est aussi résorbée en partie puisqu'il y a intoxication : prostration, refroidissement des extrémités, inrumination, hypothermie.

De plus, chez la vache laitière, les arthrites sont bien souvent des localisations de maladies infectieuses générales et les germes rencontrés dans les sérosités articulaires se nomment ordinairement : Brucella, Salmonella, Pasteurella, Bacille de Koch, etc... qui ne font pas partie du spectre antibiotique de la TYROTHRICINE et ne sont donc pas atteints par elle.

Ainsi, cette médication douloureuse des arthrites n'est pas à préconiser, si ce n'est lors d'arthrite traumatique avec plaie articulaire pour éviter l'infection et mobiliser l'articulation par la douleur. Deux observations de traitement d'arthrite par la TYROTHRICINE, recueillies dans les services de Pathologie du Bétail de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse corroborent les conclusions précédentes.

I. — VACHE 6 ans : Arthrite chronique du grasset.

— En décubitus sternal pour grande difficulté de la station debout par mobilisation de l'articulation du grasset gauche.
— Hypertrophie de l'épiphyse supérieure du tibia gauche.
— Appétit excellent.
— Température moyenne : 38° 5.

6 JANVIER. — Prélèvement de synovie dans la cavité articulaire fémoro-tibio-rotulienne : (Synovie grumeleuse avec présence de germes gram-négatifs à l'examen bactériologique). Brucella et Pasteurella, par inoculations au cobaye, sont éliminées.

Prise de sang : Séro agglutination négative avec Brucella (sans doute s'agit-il de Proteus).

7 AU 10 JANVIER. — Administration per os de Thiazomide : 30 g. par jour. Pas de résultat.

14 JANVIER. — Injection intraarticulaire de TYROTHRICINE en suspension à 0,5 mmg. par cc. : 170 cc.
Hyperthermie de 1° dès la 3e heure après l'injection, persistant pendant 12 heures.
Accélération de la respiration, inquiétude, anxiété, poil piqué.
Contracture généralisée à la 7e heure disparaissant 2 à 3 heures après.
Chaleur et douleur locales.

15 JANVIER. — Hyperthermie de 1° le matin et de 0°,6 le soir.
Accélération de la respiration maintenue.
Chaleur locale.

Administration de Sulfamides per os : 40 g.

16 JANVIER. — Aspect et températures normales.
Pas d'amélioration articulaire. Vache jugée incurable.

CONCLUSION. — Si Proteus n'est pas très sensible à l'action de TYROTHRICINE — ce qui explique l'inaction du produit — il n'en reste pas moins que celui-ci amène une forte irritation et une intoxication importante.

II. — VACHE 6 ans : Arthrite chronique du grasset.

— Vache pleine de 4 mois boitant depuis 1 an 1/2 du postérieur droit.
— Grasset un peu douloureux à la palpation avec tuméfaction du côté externe, dépressible et sans chaleur.

— Hypertrophie des épiphyses du fémur et du tibia.

28 OCTOBRE. — Tuberculination à dose simple par voie sous-cutanée.

29 OCTOBRE. — Réaction négative à la Tuberculine.

3 NOVEMBRE. — Injection intraarticulaire de TYROTHRICINE en suspension aqueuse à 0 mmg. 5 par cc. : 60 cc. par la face externe et 30 cc. par la face interne.

— Dès la 2e heure jusqu'à la 5e heure après l'injection, on note :

Respiration accélérée, tête prostrée, poil piqué, inrumination.

Léger refroidissement des extrémités.

Nystagmus.

Hyperthermie.

Grosse tuméfaction locale avec grande douleur marquée par des lancinations. La boiterie est très accrue, le poser étant impossible. Ces derniers signes persistent.

4 NOVEMBRE. — Bon appétit.

Persistance du nystagmus et de la prostration.

5 NOVEMBRE. — Lever difficile.

Articulation chaude, très œdématiée, douloureuse à la palpation.

6 NOVEMBRE. — Légère amélioration locale.

7 NOVEMBRE. — Retour à l'état initial de l'articulation : disparition de l'œdème, douleur moins forte, boiterie maintenue.

8 NOVEMBRE. — Boiterie jugée incurable.

CONCLUSION. — Ici le germe en cause n'est pas connu, mais l'action générale est très intense et hors de proportion avec une amélioration possible.

Dans les arthrites, la TYROTHRICINE n'est pas à recommander; elle ne doit pas dévier de son rôle d'antiseptique externe.

Ses possibilités en Pathologie génito-urinaire

(6)

Agent local, la TYROTHRICINE est d'un emploi limité en Urologie comme en Gynécologie ; seules les infections à germes gram-positifs, localisées à la partie basse des voies génitales ou urinaires, sont curables par elle puisque les germes ne peuvent être atteints que par injection *in loco*. En outre, l'infection basse ne doit pas être compliquée d'infection des voies supérieures qui ne peuvent être atteintes et qui réensemencent les régions basses stérilisées. Ainsi sont susceptibles d'être traitées les affections chroniques et suppuratives de la vessie et de l'urètre (chez la vache seulement car les injections dans les voies uro-génitales du taureau sont difficiles et les affections génito-urinaires rares chez lui). De même peuvent recevoir ce traitement le vagin et l'utérus, dont la lumière cervicale s'entr'ouvre et se laisse forcer lors d'inflammation.

I. — AFFECTIONS URETRO-VESICALES

L'urine, étant alcaline, ne détruit pas la TYROTHRICINE. Nous avons vérifié la sensibilité de la vache saine aux injections intra-vésicales de suspension aqueuse de l'antibiote. Le sujet n'accusa aucun trouble, sans doute par suite de l'imperméabilité de la muqueuse vésicale. Aux injections par le méat urinaire de doses croissantes de suspension aqueuse titrée à 0 mmg. 5 par cc. ne succéda qu'une faible hyperthermie vers la 5e heure. La miction resta normale sans paraître douloureuse. La TYROTHRICINE peut donc être utilisée pour la stérilisation des voies urinaires inférieures **infectées par des germes gram-positifs.**

Peuvent se rencontrer dans l'appareil urinaire des bovins les germes banaux gram-positifs (Streptocoque, Staphylocoque, Bacille pyogène) seuls ou associés avec le Bacille pyélonéphritidis bovis, lui-même gram-positif, agent de la Pyélonéphrite. Ils proviennent des lésions vaginales par voie ascendante ou des lésions rénales par voie descendante.

Ces agents sont susceptibles d'être neutralisés par la TYROTHRICINE dont les injections seraient recommandées lors de Cystite

ou de Pyélonéphrite. Dans ce dernier cas, en effet, l'infection vésicale est souvent à l'origine de la lésion rénale, et une désinfection vésicale alliée à un traitement antibiotique général amènerait une amélioration rapide. Ceci s'entend chez un animal qui n'aurait pu être livré immédiatement à la boucherie pour mauvais état d'embonpoint.

La suspension ordinaire à 0 mmg. 5 par cc. est satisfaisante. L'injection de 50 et même de 100 cc. par la sonde urétrale, après vidange de la vessie, sera renouvelée une ou deux fois.

II. — AFFECTIONS DE L'UTERUS ET DU VAGIN

Ces cavités naturelles sont particulièrement exposées à l'infection du fait même de la présence de nombreux germes saprophytes pouvant devenir pathogènes à l'occasion. Or, ces affections utérines ou vaginales sont, parmi les causes de stérilité, les facteurs les plus importants, c'est-à-dire qu'elles influent d'une manière bien néfaste sur le rendement des vaches laitières. La TYROTHRICINE trouve dans leur traitement une de ses applications les plus dignes d'intérêt.

Les muqueuses utérine et vaginale semblent beaucoup plus sensibles que la muqueuse vésicale à l'action de la TYROTHRICINE. Leur pouvoir résorbant plus important, surtout celui de la muqueuse utérine très vascularisée, explique cette fragilité. A la suite d'une injection intra vaginale de 150 cc. de suspension aqueuse titrée à 0 mmg. 5 par cc., nous n'avons obtenu qu'une légère ascension thermique, mais l'inflammation médicamenteuse fut telle qu'apparut, trois heures après l'injection, une sécrétion jaunâtre, caillebotée, à la commissure vulvaire. A l'examen bactériologique de ce magma ne furent rencontrés que des Polynucléaires, signant l'irritation médicamenteuse. D'ailleurs, au vaginoscope, la muqueuse resta rouge, donc congestionnée, pendant trois jours. L'injection intra-utérine sur une vache apparemment dotée d'un utérus sain n'a pas amené de troubles inflammatoires perceptibles.

VACHE 7 ans : Amputation d'onglon ulcéré.

Ne revient pas en chaleur depuis 6 mois.

— Ovaire droit avec corps jaune.
— Ovaire gauche normal.
— Utérus et voies génitales postérieures normaux.

La frigidité s'explique par les lésions podales.

25 FÉVRIER. — Injection intra utérine de 300 cc. de suspension aqueuse de TYROTHRICINE à 0 mmg. 5 par cc.

Poil piqué, légère hyperthermie, léger refroidissement des extrémités à partir de la 4e heure.

Mais, à l'analyse des observations faites pendant plusieurs traitements, il paraît qu'il peut exister des troubles généraux et locaux importants.

De ce fait, la TYROTHRICINE ne doit pas être utilisée dans des processus inflammatoires aigus où la résorption est encore accrue; elle doit être maintenue dans le rôle de stérilisation des processus chroniques prévus.

ANTISEPSIE DES VOIES GÉNITALES POSTÉRIEURES

Les interventions multiples pratiquées dans le vagin ou par le vagin obligent les opérateurs à pratiquer une antisepsie préalable. La TYROTHRICINE en suspension aqueuse semblait se prêter admirablement à un lavage de la cavité vaginale, les germes rencontrés étant des coccies gram-positives ou des anaérobies venus de l'extérieur en général. Mais l'inflammation médicamenteuse intense, amenant une sécrétion muco-purulente, ne permet pas de la préconiser dans cette application.

VAGINITES

La Vaginite est une cause banale de stérilité. Qu'il s'agisse de Vaginite granuleuse ou qu'il s'agisse de Trichomonose, la TYROTHRICINE peut être utilisée nonobstant son action irritante. En effet, les facteurs étiologiques de ces affections à allure chronique sont sensibles à l'antibiotique : dans la Vaginite granuleuse comme dans la Vaginite catarrhale, les germes rencontrés sont les germes banaux gram-positifs, saprophytes du vagin, sensibles à l'action antibiotique; quant à Trichomonas fœtus, agent de la Trichomonose, il serait détruit *in vitro* à des concentrations faibles de TYROTHRICINE (quelques dizaines de µg. par cc.). D'ailleurs, les Américains ont obtenu avec elle des succès marqués dans le traitement des vaginites à Trichomonas chez la femme.

Il semble donc qu'il faille retenir la TYROTHRICINE parmi les agents thérapeutiques susceptibles d'améliorer les Vaginites.

Certes, une inflammation consécutive à l'injection de produit sera notée, mais celle-ci ne sera que temporaire et la Polynucléose déterminée ne pourra qu'aider à la stérilisation. Dans cette indication, il suffira d'injecter une suspension aqueuse de TYROTHRICINE après détersion du vagin à l'eau stérile tiède ou, mieux, d'insuffler la poudre TYROTHRICINE ↕ — Acide Borique pulvérisé.

CANTET a obtenu deux guérisons complètes sur cinq Vaginites granuleuses traitées par insufflation : les deux cas de guérison coïncident avec une Vestibulite subaiguë alors que les cas négatifs

correspondent à des Vaginites chroniques; sans doute le produit ne pénètre-t-il pas à travers la muqueuse jusqu'aux follicules sclérosés lors de processus chronique.

L'observation suivante recueillie dans le service de Pathologie du bétail de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse vient confirmer l'intérêt de ce traitement.

VACHE à renversement du vagin :

— Vaginite et Cervicite débutantes : col rouge foncé et tuméfié, et vagin recouvert de pus jaune marron en grosse quantité.

— Pas de Métrite à l'exploration rectale.

— Ovaires normaux.

8 ET 12 FÉVRIER. — Lavage des voies génitales postérieures avec une solution de Permanganate de Potassium à 4/1000.

13 FÉVRIER. — Vagin et col de coloration normale, mais il persiste une spumosité entre les anneaux du col, qui est fermé, et des éléments muco-purulents sont recueillis sur le spéculum.

Par massage de la matrice, on n'obtient pas d'émission purulente : pas de Métrite.

17 FÉVRIER. — Même état des voies postérieures.

Injection de 50 cc. de TYROTHRICINE en suspension aqueuse à 0 mmg. par cc.

Les réactions n'ont pas été observées.

La stérilisation est obtenue et la vache est fécondée quelques mois après.

MÉTRITES

Facteur de stérilité au même titre que la Vaginite, la Métrite est plus sévère même, car elle retentit sur l'ovulation et interdit la progression du spermatozoïde ou la nidation de l'œuf. La Métrite grève d'un lourd tribut l'économie de l'élevage.

La Métrite aiguë ne le reste pas longtemps et passe bientôt à l'état chronique : c'est à l'Endométrite chronique que doit s'attaquer la TYROTHRICINE; par son action irritante, par son pouvoir antibiotique, elle paraît bien adaptée à ce rôle. En effet, elle excite les moyens de défense de l'organisme en provoquant une hyperémie locale et elle inhibe les germes qui sont alors plus facilement la proie des leucocytes diapédétiques.

Avant d'entreprendre le traitement à la TYROTHRICINE, il est nécessaire de vérifier quels sont les germes en cause dans l'infection. S'il s'agit de germes spécifiques comme Brucella, Salmonella

ou Bacille de KOCH, l'antibiote ne sera d'aucun effet. Mais si la Métrite est due à des anaérobies amenés par l'instrument ou la main de l'opérateur, si elle est due à des coccies gram-positives ou au Bacille pyogène, ou si elle est consécutive à une vaginite à Trichomonas fœtus, la TYROTHRICINE est utilisable, puisqu'attaquant ces germes.

Dans les affections reconnues curables, le traitement à la TYROTHRICINE s'effectuera sur le mode suivant :

Par la lumière cervicale, il sera fait une détersion de la muqueuse utérine avec 2 ou 3 litres de sérum physiologique isotonique à 40° pour la débarrasser des éléments purulents. Un quart d'heure après, la suspension aqueuse de TYROTHRICINE à 0 mmg. 5 par cc. sera injectée à la dose de 200 à 400 cc. en essayant de diriger le jet vers chaque corne. Deux ou trois jours après une injection d'Œstrogène de synthèse ou de Dihydrofolliculine éliminera les derniers germes en même temps qu'elle aidera à une chasse utérine complète grâce à la congestion de l'endomètre, à l'apport leucocytaire et à la desquamation épithéliale provoqués. En même temps, la stérilisation de la muqueuse vaginale pourra être maintenue par pulvérisation de la poudre TYROTHRICINE-Acide Borique.

CANTET, dans sa thèse doctorale, présente des observations relatives à des Métrites post partum où les résultats du traitement par la TYROTHRICINE sont très encourageants lorsque la concentration de 0,5 mmg. par cc. est utilisée. Il ne relate pas de troubles à la suite de l'injection.

Quelques observations expressives sont intéressantes à publier : elles concernent des Endométrites accompagnées de stérilité. Le traitement à la TYROTHRICINE, après une action plus ou moins brutale, s'est terminé par la stérilisation de la cavité utérine et la fécondité des sujets.

I. — VACHE DALCAS : Endométrite chronique du premier degré avec Infécondité.

— Au moment des chaleurs : écoulement plus abondant que normalement, clair avec grumeaux purulents en suspension.
— A l'exploration rectale : légère hypertrophie des cornes en relation avec les chaleurs.
— Vulve, vagin et col sont normaux à l'inspection vaginale.

3 JUILLET. — La vache est en chaleur.

Injection intra utérine de 500 cc. de TYROTHRICINE en suspension aqueuse à 0 mmg. 5 par cc.

Pas d'intoxication apparente à la suite de l'injection. La température n'a pas été prise.

La vache a été fécondée quelques semaines après.

II. — VACHE 7 ans : Métrite pyogène.

Vache vide depuis 1 an, traitée par lavages vaginaux sans aucun résultat.

7 FÉVRIER. — A l'exploration rectale : Ovaire droit portant un petit nodule de la grosseur d'une grosse noisette et fluctuant.

Ovaire gauche portant un module semblable, mais plus tendu.

Utérus mou et dépressible.

A l'inspection vaginale : col à couleur normale paraissant fermé mais portant des mucosités avec une glaire transparente. Elles sont mêlées à des grumeaux purulents, jaunâtres, en suspension.

Vagin de couleur normale mais portant les mêmes éléments purulents dans sa partie antérieure.

Vulve portant des granulations blanchâtres surtout sur son plancher.

A l'examen bactériologique du muco-pus : mise en évidence du Bacille pyogène.

11 FÉVRIER. — A l'exploration rectale : mêmes formations sur l'ovaire, donc Kystes ovariens.

17 FÉVRIER. — Injection intra utérine de 200 mmg. de TYROTHRICINE en suspension aqueuse titrant 0 mmg. 5 par cc.

Pas de troubles d'intoxication et température normale.

28 FÉVRIER. — A l'inspection vaginale : présence de mucosités dans la lumière cervicale comme dans une légère endométrite et hypersécrétion des glandes vaginales.

Deuxième injection intra-utérine de la même dose de TYROTHRICINE.

Quatre heures après l'injection, apparition des troubles d'intoxication :

Hypothermie;

Abattement; Œil fixe; Poil piqué; Tremblements généralisés;

Mouvements respiratoires très accélérés (36 à 38);
Arythmies cardiaques et Pouls petit;
Inrumination et Météorisation;
Douleur abdominale importante avec voûssure du dos.

Les signes s'estompent 4 à 5 heures après.

12 MARS. — Appareil génital normal.

La vache a été fécondée trois mois plus tard.

Le fait que la première injection de produit n'ait pas été suivie de troubles s'explique par la présence de muco-pus sur la muqueuse ayant empêché la résorption de l'antibiote.

III. — VACHE DELOTE. — Hémorragie mammaire et Endométrite chronique du 2e degré.

L'hémorragie est résolue par l'administration, pendant 4 jours, d'Ergot de seigle et de Citrate de Na.

A l'exploration rectale :

— Ovaire droit petit portant un petit corps jaune.

— Ovaire gauche sans formation.

— Utérus mou, légèrement hypertrophié, avec ptose.

A l'inspection vaginale :

— Vagin et col normaux, mais léger suintement purulent à la lumière cervicale, augmentant par massage utérin.

19 FÉVRIER. — Ecoulement de pus jaunâtre consistant et bien lié.

Injection intra utérine de 400 cc. de TYROTHRICINE en suspension aqueuse, titrée à 0 mmg. 5 par cc.

Cinq heures après l'injection, le sujet présente des coliques en rapport avec la douleur pelvienne : l'animal se campe, fait des efforts de défécation et de miction (ces efforts s'expliquent par le traumatisme du col lors de son extraction) ; Cédation des coliques 3 heures après.

Pas de troubles d'intoxication et Température normale.

1er MARS. — A l'inspection vaginale : Ecoulement muqueux très épais, collant au doigt par la lumière cervicale.

Le soir : injection de 400 cc. de TYROTRICINE en suspension à 0 mmg. 5 par cc.

Deux heures après l'injection apparaît une douleur pelvienne expliquée à nouveau par l'arrachement des pinces placées sur le col lors de son extraction.

Troubles peu importants le soir-même.

2 MARS. — Poil piqué ; Inrumination passagère ; Inappétence ; Diminution de la sécrétion lactée, maintenue le lendemain.

La stérilisation de l'utérus est obtenue et la vache sera fécondée quelques mois après.

Ici encore, les troubles n'ont apparu qu'à la deuxième injection, sans doute à la suite du décapage de la muqueuse par la première intervention.

Ses possibilités dans le traitement des Mammites

(2-3-4-5-8-9-10-11-20-21-22-23-24-25-26-29-30-32-33-34-35)

Dès 1940, LITTLE avec DUBOS expérimentaient la TYROTHRICINE sur la Mammite streptococcique de la vache. La mammite causant de grosses pertes économiques, il était intéressant de vérifier si le nouvel antibiotique n'apportait pas un terme à ce fléau.

Les germes rencontrés dans les affections mammaires étant, en général, gram-positifs, il était permis d'attendre beaucoup de la TYROTHRICINE. Ce sont Streptococcus agalatiae contagiosae, agent de la Mammite streptococcique et Staphylococcus pyogènes, S. albus, S. mastitidis, S. aureus, S. citreus, agents de la Mammite staphylococcique; ils peuvent d'ailleurs s'associer. *In vitro*, S. agalactiae est le plus sensible puisqu'il est détruit avec une concentration de 5 à 10 g. par cc. d'antibiotique. Les Staphylocoques sont moins susceptibles et leur sensibilité varie avec les souches.

— Staphylococcus mastitidis 100 à 300 µg. par cc.;

— Staphylococcus aureus 35 à 300 µg. et même aucune action (BROCH).

Par la variabilité de sensibilité du Staphylocoque et du fait que la Mammite staphylococcique évolue essentiellement sur le mode aigu, la TYROTHRICINE fut surtout employée dans la Mammite streptococcique, toujours chronique pratiquement.

Toute une littérature suivit l'essai de LITTLE et DUBOS, s'attachant, soit à démontrer les bienfaits de la TYROTHRICINE dans le traitement des Mammites, soit à en critiquer l'usage. Il semble qu'actuellement le problème soit définitivement mis au point.

Jusqu'en 1942, les résultats publiés sont très encourageants par les hauts pourcentages de guérison obtenus. Les auteurs, bien que mentionnant la réaction de la mamelle et la modification du lait à la suite de l'injection, ne semblent guère en tenir compte.

Mais en 1946, devant les résultats plus ou moins satisfaisants, fut entreprise une expérience systématique du traitement de la Mammite par la TYROTHRICINE. Le « NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF U. S. A. » émet l'opinion que la TYROTHRICINE, comme la PÉNICILLINE, n'est pas considérée comme complètement satisfaisant, en particulier pour les infections à S. agalactiae.

	Nombre de Quartiers traités	Quartiers guéris après 1 injection	Quartiers guéris après plusieurs injections	Total des Quartiers guéris	Pourcentages des Quartiers guéris
1° LITTLE, DUBOS, HOTCHKISS, 80 à 120 mmg. dans 40 cc. de solvant hydro-alcoolo-huileux.. ..	32	11	10	21	65 %
2° LITTLE.	28	14	9	23	82 %
3° SCHALM.	89			73	82 %
4° Maurice PANISSET, 30 mmg. dans 20 cc. de solvant semblable	24	2	19	21	85 %
5° EDWARDS, émulsion huileuse..	25			21	84 %
6° MARTIN.	130			117	90 %
7° TRIPP, LAWRENCE, solvant; eau distillée + huile	15			14	93 %
8° BRYAN, GREENBERG, eau					93 %

En 1947, un groupe d'étude français sur le traitement des Mammites des vaches laitières par les antibiotiques note l'action irritante des excipients de la TYROTHRICINE (Huile minérale, alcool, mouillants) et observe, à la suite de l'injection intra mammaire, une modification de la sécrétion lactée avec apparition de grumeaux dans le lait ne disparaissant qu'après un délai de 5 jours à trois semaines. Sur 5 vaches atteintes de Mammite streptococcique, furent injectés 75 à 100 mmg. de TYROTHRICINE en suspension dans une émulsion d'eau et d'huile de vaseline. L'engorgement douloureux, l'altération du lait avec apparition de grumeaux et parfois de sang, la diminution de la sécrétion lactée, en face d'une amélioration inconstante de l'affection, n'ont pas fait pencher pour un renouvellement du traitement (COURTADE 1948).

STABLEFORTH déclare, en 1947, que le traitement des Mammites par la TYROTHRICINE est abandonné en Angleterre en raison de la grosse réaction inflammatoire qui en résulte.

La même année, BENSON aux U. S. A., et SARRAU en France,

ont publié des études sur les traitements comparés de la Mammite bovine.

Avant de présenter leurs conclusions sur le traitement des Mammites par la TYROTHRICINE, il nous faut consigner l'action de ce produit sur la mamelle saine. Nous avons injecté, par le canal du trayon, des doses croissantes de suspension aqueuse de TYROTHRICINE titrée à 0 mmg. 5 par cc. allant de 5 mmg. à 20 mmg. A chaque injection, et cinq heures après environ, une hyperthermie de 1° à 1°,5 fut notée sans autres signes généraux qu'un refroidissement des extrêmités et une légère accélération respiratoire. Mais localement, l'inflammation fut toujours importante : le quartier injecté présenta une tuméfaction dure et douloureuse dès la troisième heure après l'injection; le lait fut profondément modifié et remplacé par un liquide séreux mêlé à des grumeaux jaunâtres et épais. A l'examen bactériologique, aucun germe ne fut rencontré; des polynucléaires, des globules de caséine et des cellules épithéliales formaient ces coagulums. La sécrétion lactée des autres quartiers fut en nette diminution qui persista deux à trois jours pendant lesquels l'induration de la glande mammaire injectée disparut progressivement en même temps que le lait reprit ses propriétés organoleptiques. Mais dans les quartiers traités, la sécrétion lactée resta longtemps inexistante et ne revint à son taux initial qu'une quinzaine de jours plus tard.

La TYROTHRICINE est donc fort irritante pour le tissu mammaire et la sécrétion lactée est amoindrie. D'ores et déjà, on peut conclure que son emploi visera les mammites chroniques avec sclérose de la glande.

MAMMITE STREPTOCOCCIQUE

En ce qui concerne cette variété de Mammite, BENSON expérimenta sur 45 vaches présentant 52 quartiers atteints. Il divisa les quartiers à traiter en deux lots comprenant chacun 26 quartiers. Le premier lot fut traité par injection de 20 cc. de suspension huileuse à 2 mmg. par cc. et le deuxième lot avec 40 cc. de la même suspension.

Les quartiers pour lesquels les prélèvements de lait au 7^{e} et au 14^{e} jour après l'injection ne présentaient aucun germe à l'examen bactériologique, étaient considérés comme guéris. Les autres recevaient une seconde injection d'une dose semblable à la première. BENSON classa à part les résultats obtenus sur les quartiers indurés, donc à processus de sclérose plus avancé. Il obtint ces chiffres :

	Nombre de Quartiers traités	Quartiers indurés	Les mêmes guéris	% d'indurés guéris	Quartiers non indurés	Les mêmes guéris	% de non indurés guéris
20 cc., 1 injection	26	13	2	15,4	13	5	38,5
20 cc., 2 injections.	15	6	1	16,7	9	3	33
40 cc., 1 injection	26	9	1	11,1	17	8	47
40 cc., 2 injections.	12	3	1	33,3	9	3	33
TOTAL.	79	31	5	16,1	48	19	39,6

D'après ces résultats, l'action de la TYROTHRICINE varie avec la dose de produit injectée et le degré de sclérose de la mamelle : le taux des stérilisations est plus important avec les quartiers non indurés et avec la dose de 80 mmg. de produit actif. Mais BENSON fit encore les observations suivantes :

1° La TYROTHRICINE est plus active sur les Streptocoques banaux, autres que S. agalactiae, et sur les associations Streptocoques-Staphylocoques qui furent stérilisés en une seule injection.

2° La TYROTHRICINE amène un accroissement de la viscosité du lait immédiat et proportionnel à la quantité de TYROTHRICINE injectée.

3° La tuméfaction du pis, consécutive à l'injection, maximum à la 24e heure, n'apparaît pas constamment et serait en rapport avec la sévérité de l'infection.

Il en tira la conclusion que la TYROTHRICINE est bien active sur la Mammite à S. agalactiae, mais qu'il faut faire des restrictions vu les effets indésirables sur les propriétés physiques du lait et sur la glande mammaire. Comparativement, la PÉNICILLINE est plus active sur les quartiers non indurés, puisque BENSON obtint 84 % de quartiers indemnes de germes parmi ceux que la TYROTHRICINE n'avait pas réussi à stériliser.

Ces conclusions statistiques sont en harmonie avec celles que SARRAU tira de deux observations très complètes faites dans le Service de Pathologie du bétail de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse et qui satisfont pleinement.

Il s'adressa à des Mammites streptococciques expérimentales.

I. — VACHE HOLLANDAISE 5 ans.

Vache ayant guéri seule d'une Mammite à germes banaux provoquée par l'absence de traite.

25 MAI. — Quartier antérieur droit normal avec lait normal à pH = 6,3.

Il lui est injecté 5 cc. de bouillon de culture de S. agalactiae.

26 MAI. — Apparition des signes de Mammite aigüe

Hyperthermie 40-41°.

Tuméfaction, douleur et chaleur du quartier injecté qui ne donne qu'un lait grumeleux.

27 MAI. — Température normale.

Léger œdème du quartier infecté qui est dur.

Lait grumeleux jaune : à l'examen bactériologique, sont trouvés Streptocoques et Staphylocoques.

Après traite complète : Injection intra-mammaire de TYROTHRICINE : 40 cc. de suspension dans l'eau distillée titrant 1 mmg. par cc.

Une Hyperthermie de 1° apparaît 5 heures 1/2 après l'injection avec inquiétude et douleur, chaleur du quartier traité.

28 MAI. — Température normale.

Quartier injecté dur et très tuméfié.

Lait grumeleux à pH = 7,3.

29 MAI. — Bon état général.

Quartier moins dur.

Lait grumeleux ne donnant rien en culture et à l'examen bactériologique.

31 MAI. — Lait encore jaunâtre mais sans grumeaux, à pH = 7,2, et ne donnant rien en culture.

1er JUIN. — Lait normal à pH = 7,2.

11 JUIN. — Mamelle normale et lait normal en quantité normale à pH = 7, ne poussant pas sur milieu de culture.

II. — MEME VACHE.

13 JUIN. — Injection de 6 cc. de culture de S. agalactiae sur bouillon sérum, dans le quartier antérieur droit.

Déclanchement d'une Mammite aigüe avec hyperthermie 40-40°5 et tuméfaction, chaleur du quartier infecté.

14 JUIN. — Bon état général avec température normale.

Quartier infecté légèrement tuméfié et chaud, un peu dur.

Lait séreux avec grumeaux à pH = 6, en quantité infime. En culture, rien n'apparaît, mais à l'examen bactériologique, si la coloration au gram n'apporte rien, la coloration au bleu de méthylène montre des Polynucléaires très nombreux et quelques Streptocoques.

15 JUIN. — Température normale.

Lait séreux, grumeleux, à pH = 6, peu abondant. En culture, les grumeaux donnent des Streptocoques et des Staphylocoques.

16 JUIN. — Quartier moins dur.

Lait grumeleux, jaune safran, à pH = 8 et un peu plus abondant.

17 JUIN. — Quartier normal.

Lait jaunâtre, avec de rares grumeaux, à pH = 8, et assez abondant laissant cultiver Streptocoques et Staphylocoques et donnant à l'examen bactériologique (grâce à une coloration au Ziehl) Streptocoques et Staphylocoques.

Injection de TYROTHRICINE 40 cc. de suspension aqueuse à 1 mmg. par cc. après traite complète :

Hyperthermie de 1°5 quatre heures après l'injection mais bon appétit.

18 JUIN. — Quartier tuméfié et dur.

Lait très grumeleux, jaune foncé, à pH = 8,3, très peu abondant. Les cultures ne donnent rien, mais l'examen microscopique d'une plaque colorée au bleu de méthylène montre une forte Polynucléose sans présence de germe.

20 JUIN. — Quartier dur.

Lait peu abondant à pH = 8.

21 JUIN. — Quartier à volume normal mais dur.

Lait à peu près normal mais peu abondant, à pH = 7,5. Ses cultures sont négatives à l'examen bactériologique qui ne met en évidence que la Polynucléose.

22 JUIN. — Quartier dur.

Lait à couleur normale, plus abondant, à pH = 7,3.

24 JUIN. — Quartier dur.

Lait normal, beaucoup plus abondant (moitié de la quantité normale) à pH = 7. Il ne pousse pas et, à l'examen miscroscopique, seuls quelques leucocytes sont rencontrés.

26 JUIN. — Le quartier est stérilisé mais reste induré.

La conclusion à tirer est que la TYROTHRICINE agit bien sur S. agalactiae avec lequel s'associent les Staphylocoques en général : 40 mmg. de produit suffisent; mais la TYROTHRICINE :

1° amène une réaction générale avec hyperthermie.

2° Cause une très vive inflammation de la glande mammaire qui peut même se résoudre en sclérose.

3° Diminue fortement la sécrétion lactée pendant une semaine environ, SARRAU préfère l'ENTOZON dont le pouvoir bactéricide est au moins égal à celui de la TYROTHRICINE et qui n'amène aucune réaction inflammatoire à la concentration 1/1500.

MAMMITE STAPHYLOCOCCIQUE

La conclusion de SARRAU est la même vis-à-vis de la Mammite staphylococcique. Son observation porte sur une Mammite dûe à Staphylococcus aureus. La TYROTHRICINE injectée à trois reprises dans un quartier traité dès le début de l'infection, n'a pu réaliser la stérilisation, mais a accru le processus de sclérose dans l'autre quartier déjà induré, comme elle a permis la formation d'un noyau scléreux dans le premier quartier.

VACHE HOLLANDAISE 4 *ans* 1/2.

11 JANVIER. — Quartier antérieur droit, induré à sa base, petit, atrophié.

Quartier antérieur gauche volumineux, recouvert d'une peau tendue, présentant un noyau induré naissant à la partie antérieure.

Les trayons portent des excoriations.

Un lait aqueux est sécrété en petite quantité.

Il y a donc début de sclérose.

Tuberculination négative : il ne s'agit pas de Mammite tuberculeuse.

Les prélèvements de lait donnent en culture : à l'antérieur gauche, une colonie, et à l'antérieur droit, de nombreuses colonies de Staphylococcus aureus.

Le traitement préconisé est le suivant :

Traites fréquentes. Onguent populeum appliqué sur la mamelle, Vaseline cocaïnée sur les trayons.

15 JANVIER. — Le quartier A. G. s'est ramolli.

Le quartier A. D. reste dur et sclérosé.

Injection de TYROTHRICINE : 80 mmg. dans 40 cc. d'eau distillée dans l'A. D.

A la suite de l'injection, le sujet devient triste, garde la tête étendue sur l'encolure.

La température n'a pas été prise.

16 JANVIER. — Quartier A. G. normal mais donne peu de lait à pH = 7,5.

Quartier A. D. donne une sécrétion inflammatoire sanguinolente.

Quartiers postérieurs normaux avec lait à pH = 6,8.

Des ensemencements de prélèvements de lait ne donnent que 3 colonies de Staphylocoques pour chaque antérieur et rien pour les postérieurs.

17 JANVIER. — Quartier A. D. : sont récoltés 3 à 4 cc. de liquide séro-aqueux citrin avec des grumeaux jaune-orangés.

18 JANVIER. — Quartier A. D. donne une sérosité encore rosée.

Les prélèvements faits à chaque quartier donnent en culture une colonie à l'A. D. et de nombreuses colonies au Postérieur droit.

19 JANVIER. — Quartier P. D. Une mammite staphylococcique s'y est déclenchée sans doute d'origine ascendante par le mauvais état du trayon. Le quartier est chaud, tuméfié et donne un lait grumeleux à pH = 9,5.

Quartier A. D. donne une sérosité rosée à pH = 8,5.

De plus, il se constitue à la base du trayon correspondant, un noyau d'induration.

Application de pommade sur les trayons.

Injection de TYROTHRICINE : 80 mmg. dans 60 cc. d'eau distillée dans le P. D.

L'état du sujet après l'injection n'est pas vérifié.

20 JANVIER. — Quartier A. D. donne un lait normal en petite quantité.

Quartier A. G. donne un lait aqueux salé.

Quartier P. D. La réaction à la TYROTHRICINE est moins vive qu'à la 1re injection : de nombreux grumeaux sont trouvés dans la sérosité rosée.

21 JANVIER. — Quartier P. D. : pas d'amélioration. La traite donne des caillots grumeleux purulents.

L'ensemencement des prélèvements faits sur chaque quartier, montre qu'ils sont tous infectés.

24 JANVIER. — Le sujet s'amaigrit.

La sécrétion lactée est peu abondante : moins d'un litre pour toute la mamelle. Les pH des prélèvements sont les suivants :

A. G. = 7,5; A. D. = 9; P. D. = 8,5; P. G. = 7.

Ces derniers donnent tous des colonies par ensemencements.

Injection de TYROTHRICINE : 40 mmg. dans 20 cc. d'eau distillée dans le P. D. Une hyperthermie de 2° est notée 6 heures après l'injection.

Deuxième injection de TYROTHRICINE à la même dose, 7 heures après la première. L'hyperthermie atteint 2° 5 et est accompagnée d'abattement, d'inquiétude, d'inappétence.

25 JANVIER. — Température normale.

Tous les prélèvements contiennent des Staphylocoques.

26 JANVIER. — Douleur très importante.

Les prélèvements ont les pH suivants :

A. G. = 7; P. G. = 7; A. D. = 9,5; P. D. = 8,5.

et donnent par ensemencement :

A. G. = 1 colonie; P. G. = rien; A. D. = 2 colonies; P. D. = 1 colonie.

29 JANVIER. — Tous les prélèvements sont septiques.

Traitement à l'Entozon : 100 cc. en solution à 1/1500 dans le quartier P. D. Traite, puis injection de 800 cc. laissés 5 minutes.

31 JANVIER. — Quartier P. D. Le prélèvement ne donne rien en culture.

Autres quartiers. Les prélèvements donnent des colonies en culture.

1er FÉVRIER. — Injection d'Entozon dans les quartiers A. D. et A. G.

2 FÉVRIER. — Tous les prélèvements sont stériles.

La vache est aperçue se tétant elle-même ce qui explique les excoriations des trayons et l'extension de l'infection.

11 FÉVRIER. — Tous les quartiers sont stérilisés : les pH. des prélèvements sont les suivants :

A. G. et P. G. = 7,5; A. D. = 9; P. D. = 8,5.

Quartier A. D. entièrement induré.

Quartier P. D. présente un noyau induré mais sa sécrétion lactée est à nouveau normale.

L'état général s'améliore nettement.

Là encore, la TYROTHRICINE :

1° Amène une réaction générale avec forte hyperthermie.

2° Cause une inflammation intense du quartier traité, ce qui accélère le processus de sclérose.

3° Diminue la sécrétion lactée.

De plus, dans ce cas, la TYROTHRICINE n'a pu venir à bout du Staphylococcus aureus; il semble que la souche soit devenue résistante à l'antibiote car l'action bactériostatique, qui seule existe pour ce germe, diminua d'intensité avec les injections successives.

A l'analyse de ces diverses observations se trouve limité l'emploi de la TYROTHRICINE dans le traitement des Mammites.

1° Aux mammites streptococciques ou strepto-staphylococciques;

2° A ces mêmes mammites, lorsque la glande est déjà sclérosée.

La TYROTHRICINE doit donc être utilisée comme antiseptique irritant lors d'affections très graves et évoluées; elle doit être considérée comme un dernier atout du thérapeute qui stérilisera l'infection mais en assurant ou non le retour de la sécrétion lactée.

Usage rationnel de la Tyrothricine en Pathologie bovine

La thérapeutique des affections de l'espèce bovine doit obligatoirement s'accorder avec le facteur économique qui reste très attaché à tout ce qui concerne le bovin. Il est inutile de préconiser un médicament si ses effets ne sont pas en rapport avec son prix de revient et si ce dernier excède la marge bénéficiaire qui peut être tirée de l'animal traité. Examinons donc quelles sont, parmi les possibilités d'utilisation entrevues précédemment, celles qui doivent être retenues en pratique, compte tenu des avantages et des inconvénients de la TYROTHRICINE par rapport à un antibiotique général dont l'action est parallèle, comme la Pénicilline.

AVANTAGES DE LA TYROTHRICINE

Elle agit sur les germes gram-positifs et anaérobies qu'elle inhibe ou détruit. Ces germes sont ceux rencontrés sur les surfaces organiques en relation avec le milieu extérieur, et, comme le poids moléculaire élevé et l'insolubilité du produit lui assurent un contact persistant avec les tissus même lors de la sécrétion organique, la TYROTHRICINE est avant tout destinée à l'usage externe. Son action trophique sur les cellules dermiques et épidermiques ne peut que confirmer cette indication. Sont à mettre aussi à son actif, sa facile production et sa conservation pratiquement indéfinie en solution alcoolique.

INCONVENIENTS DE LA TYROTHRICINE

La comparaison de ses possibilités antiinfectieuses avec celles d'antibiotiques généraux en fait un antibiote mineur. Ses actions hémolytique, irritante ou toxique en interdisent l'usage par voie parentérale, l'éliminent des antiinfectieux et la ramènent dans le cadre des antiseptiques, antiseptiques biologiques certes. Ce pouvoir antiseptique est lui-même limité par le spectre antibiotique, ne comprenant que les germes gram-positifs et anaérobies ; encore faut-il mettre à part les staphylocoques dont la sensibilité est très variable et qui peuvent acquérir une résistance au produit. Ce pouvoir anti-

septique est aussi diminué par la faible diffusibilité de l'antibiotique ; aussi la TYROTHRICINE est-elle un antiseptique de contact.

Sur un autre plan, il faut se rappeler encore que les électrolytes précipitent le produit actif et que sa préparation requiert l'alcool, irritant pour les tissus. Certes, ses pouvoirs irritant et trophique peuvent être utilisés avec fruit dans les processus inflammatoires chroniques liés à la sclérose ; la TYROTHRICINE agit alors en antiseptique irritant, stimulant la phagocytose. La TYROTHRICINE doit être retenue dans ce rôle.

INDICATIONS A RETENIR EN PATHOLOGIE BOVINE

Toutes les considérations précédentes règlent, avec le facteur économique, l'utilisation de la TYROTHRICINE dans le traitement des affections bovines.

Nous retiendrons donc, comme rentables et dignes d'intérêt, les indications suivantes :

1° L'antisepsie des plaies accidentelles ou opératoires où la TYROTHRICINE agit comme antiseptique de contact ;

2° La stérilisation des endométrites et des vaginites chroniques, des mammites chroniques avec noyaux d'induration, où la TYROTHRICINE agit comme antiseptique irritant ;

3° L'antisepsie des voies urinaires inférieures, pour compléter l'action des antiinfectieux généraux agissant sur les voies supérieures : La TYROTHRICINE est ici préférable aux autres antibiotiques du fait de sa grande stabilité ;

4° L'action abortive sur les spores de la teigne.

CONCLUSION. — La TYROTHRICINE n'est pas un antibiotique général à mettre en concurrence avec la Pénicilline, si facilement acceptée par l'organisme ; elle ne doit pas se départir de l'action locale et, comme telle, doit aider les antiinfectieux généraux en détruisant l'agent infectieux au lieu d'effraction de l'organisme ou en interdisant la réinfection continuelle.

C'est pourquoi la TYROTHRICINE doit obtenir une place privilégiée dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire, parmi les antiseptiques locaux.

Mais, spécifiquement, la vache laitière trouve dans la TYROTHRICINE un des rares agents susceptibles de ramener un utérus déjà sclérosé à la gestation, et une mamelle déjà indurée à la sécrétion lactée.

Vu : *Le Professeur*
de l'Ecole Vétérinaire, Rapporteur,

BERTHELON.

Vu : *Le Directeur*
de l'Ecole Vétérinaire,

P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*

GADRAT.

Vu : *Le Doyen,*
Pour le Doyen

BRUSTIER.

N° 1110

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 28 octobre 1949.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

Bibliographie

DE LA TYROTHRICINE EN GENERAL

BROCH et JACOB. — *La Tyrothricine*. Paris 1947.

BROCH et JACOB. — Quelques aspects particuliers de la sécrétion antibiotique de B. brevis. Congrès international de Microbiologie. 1947.

GORET. — Antagonisme microbien et antibiotique. *Revue de Med. Vet.* Septembre 1947.

JACOB. — Etude expérimentale et clinique sur la Tyrothricine. *Thèse*. Paris 1947.

MERIEUX et DELCURE. — A côté de la Pénicilline, la Tyrothricine. *Revue de Path. comp.* 1946.

NEIVA. — Etude expérimentale de l'action bactéricide de la Tyrothricine in vitro. *Bol. Soc. Med. Vet. Chilc.* 1943.

TETRAULT. — New agent from a soil bacterium : Polymyxin. *Vet. med.* Août 1948.

YAESCH. — La Tyrothricine. *Minerva medica*. Torino, août 1947.

DE LA TYROTHRICINE EN PATHOLOGIE BOVINE

1. ANDERSON. — Tyrothricin in cutaneous infections. *Arch. of Dermat. and Syphil.* 1946 (53-1-20).
2. BENSON. — Treatment of bovine mastitis with Tyrothricin, Bacitracin, Streptomycin, Penicillin. *J. Vet. Ass.* Oct. 1947.
3. BOCQUET. — Rapport sur le traitement de la Mammite chronique à S. agalactiae par la Tyrothricine. 1948.
4. BRYAN, WELDY and GREENBERG. — The results obtained with Tyrothricin in the treatment of 157 cows with streptococcic mastitis. *Vet. Med.* 37 (364). Sept. 1942.
5. *Bulletin de la Société Vétérinaire pratique de France*. Mai et Juin 1945.
6. CANTET. — La Tyrothricine. *Thèse de Doct. Vet. Alfort* 1949.
7. CARNUS, LHOURNEAU, COURTADE. — *Bull. Acad. Vet. France*. Juin 1947.
8. *Comittee in animal health* : The intramammary therapy of bovine mastitis. *National research Council U. S. A.* 1946.
9. CHALARD. — Rapport sur le traitement de la Mammite chronique des Bovidés par la Tyrothricine. 1947.
10. COURTADE. — Rapport du groupe d'études français sur le traitement de la Mammite des vaches laitières par les antibiotiques. 1948.
11. EDWARDS and BROWNLEE. — Therapeutic treatment of bovine mastitis. *Vet. Record.* 1946 (58). 335.
12. FRANK, VIGUE. — Use of Tyrothricin in burns. *Vet. Med.* Septembre 1948.
13. GATE, COUDERT. — Société des sciences biologiques de Lyon. 1948.

14. GAUSE and BRAZHNIKOVA. — Gramicidin S. and its use in the treatment of infected wounds, *Var. Med.* (6-180-181). Septembre 1944.

15. GAUSE. — Gramicidin S : review of recent work. *Lancet* 46-47.

16. GEHRMAN. — Vet. Med., 37. 1942.

17. JOHNSON. — Studies on Gramicidin and related substances bactericidal effect of Tyrothricin on oral bacteria. *J. Amer. Dent. Ass.* (30-190-9). Déc. 1943.

18. MC KEE, SULZBERGER, HERRMANN, HARRIS. — The treatment of pyoderms with an unterface active solution of Tyrothricin. *J. Of investigation dermat.* 7-4-1946. 175.

19. LINDSAY and JUDD. — Observation on the local use of sulfonamides and Tyrothricin on the upper respiratory tract. *Tr. Am. Acad* Opht. (47-431-439). July 1943.

20. LITTLE, DUBOS and HOTCHKISS. — Effect of Gramicidin streptococcic of bovine mastitis. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* June 1940 (444-445).

21. LITTLE, DUBOS and HOTCHKISS. — Effect of Gramicidin suspended in mineral oil on strepticoccic of bovine mastitis. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 45 (462-463). Octobre 1940.

22. LITTLE, DUBOS and HOTCHKISS. — Gramicidin, Novoxil and Acriflavine for the treatment of the chronic form of streptococcic mastitis. *J. Amer Vet. — M. A.* 98 (189). Mars 1941.

23. LITTLE, DUBOS, HOTCHKISS, BEAN and MILLER. — The use of Gramidicin an other agents for the elimination of chronic form of bovine mastitis, *Am. J. Vet. Research.* 2 (305). July 1941.

24. MARTIN. — The eradication of streptococcic mastitis by treatment with Tyrothricin. *J. Am. Vet. M. A.* 101 (23-25). July 1942.

25. MARTIN. — Supplemental report on the treatment of streptococcic mastitis with Tyrothricin. *J. Am. Vet. M. A.* 1949.

26. M. PANISSET. — Résultats dans le traitement de la Mammite chronique avec la Tyrothricine. *Rev. OKA.* 1942.

27. RANKIN. — The use of Tyrothricin in the treatment of ulcers of the skin. *Am. J. Surg.* 65 (391-392). Septembre 1944.

28. *Revue de Pathologie comparée et d'hygiène générale.* Juill. 45.

29. SARRAU. — Traitement de la Mammite staphylococcique et streptococcique contagieuse de la vache par la Tyrothricine. *Thèse.* Toulouse 1947.

30. SCHALM. — Treatment of bovine mastitis. *J. Am. Vet. M. A.* 99 (196). Septembre 1941.

31. STREICHER. — Treatment of acute conjunctivitis with Tyrothricin. *Ohio. State. M. J.* 43. Oct. 1944 (951).

32. TISCHAUSER. — The treatment of bovine mastitis. *North Am. Vet.* 1945 (26-588).

33. TRIPP and LAWRENCE. — Clinical observations on use of Gramicidin in the treatment of bovine mastitis. *The cornell veterinarian.* 1942 (32). 90.

34. *Veterinary record* 4, 54 et 40. June 1942.

35. *Veterinary record* 11 et 13. June 1943.

Table des Matières

INTRODUCTION 8

RAPPELS SUR LA TYROTHRICINE.

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES.. 9

PROPRIÉTÉS ANTIBIOTIQUES 9

I. — ACTION DE LA TYROTHRICINE IN VITRO 10
Caractères, sensibilité des germes.
Variabilité de l'activité *in vitro*.

II. — ACTION DE LA TYROTHRICINE IN VIVO 11
Toxicité.
Activité *in vivo*.

III. — MODE D'ACTION DE LA TYROTHRICINE 12

IV. — CONCLUSION SUR SON INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE 13

MODE D'EMPLOI DE LA TYROTHRICINE 14
— VOIES D'ADMINISTRATION.
— PRÉPARATIONS UTILISÉES.
— POSOLOGIE GÉNÉRALE.

INDICATIONS GENERALES EN PATHOLOGIE BOVINE 18
— SUSCEPTIBILITÉ DE LA VACHE A LA TYROTHRICINE.

SES POSSIBILITES EN PATHOLOGIE EXTERNE.. 20
— SUPPURATIONS DES TISSUS MOUS.
— SOINS OPÉRATOIRES.
— SUPPURATIONS OSSEUSES.
— BRULURES.

SES POSSIBILITES EN DERMATOLOGIE 24

SES POSSIBILITES EN OPHTALMOLOGIE 25

SES POSSIBILITES DANS LE TRAITEMENT DES ARTHRITES.. 26

SES POSSIBILITES EN PATHOLOGIE GENITO-URINAIRE.. 29
— AFFECTIONS URÉTRO-VÉSICALES.
— AFFECTIONS DE L'UTÉRUS ET DU VAGIN.
— Antisepsie des voies génitales postérieures.
— Vaginites.
— Métrites.

SES POSSIBILITES DANS LE TRAITEMENT DE MAMMITES.. 36
— Mammite streptococcique.
— Mammite staphylococcique.

USAGE RATIONNEL DE LA TYROTHRICINE EN PATHOLOGIE BOVINE.. 46
— AVANTAGES DE LA TYROTHRICINE.
— INCONVÉNIENTS DE LA TYROTHRICINE.
— INDICATIONS A RETENIR EN PATHOLOGIE BOVINE.
— CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE 49

Imp. Plagnes et Cie
3, place de l'Ancienne-Comédie
Limoges